内視鏡的純粋膵液採取法を用いた慢性膵炎の膵外分泌機能の検討

吉岡秀樹¹⁾ 井上 博和 長谷川 毅 安齋 保
小川 聡 佐藤 正弘 星 一 大橋茂樹
前谷 容 五十嵐良典²⁾ 酒井 義浩 吉田友彦³⁾

要旨：1990年1月から2年9ヵ月間に、同意を得て内視鏡的純粋膵液採取法を用いて42例の純粋膵液を採取した。これらを日本消化器病学会慢性膵炎検討委員会案の臨床診断基準¹⁾に基づいて3群に分類し、正常群より基準値を設定して、生化学的分析より膵外分泌機能(液量、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ分泌量、リパーゼ分泌濃度、トリプシン分泌濃度)を各群別に比較した。その結果、①I群はII群と比較すると、最高重炭酸塩濃度が有意に低値であった。②I群は疑診群と比較すると、液量および最高重炭酸塩濃度が有意に低値であった。③I群、II群をそれぞれ正常群と比較すると、リパーゼ分泌濃度が有意に低値であった。④アミラーゼ分泌量およびトリプシン分泌濃度においては、統計学的有意差を認めなかった。慢性膵炎における膵外分泌機能の障害度を評価するうえで、内視鏡的純粋膵液採取法は有用であり、現行の臨床診断基準における十二指腸液検査より重視されるべきであると考えた。〔Key Words〕内視鏡的純粋膵液採取法、慢性膵炎、膵外分泌

はじめに

慢性膵炎における膵外分泌障害は一般に持続性、進行性であり、病期や治療方針の決定に、その障害度を評価することは不可欠である。現行の臨床診断基準における膵外分泌機能検査は、十二指腸液を採取する有管法と血液、尿、便による無管法により行われている¹⁾。われわれは内視鏡的純粋膵液採取法を用いて膵外分泌機能の障害度を評価し、慢性膵炎の臨床診断基準の整合性を検討したので報告する。

対象および方法

1990年1月から2年9ヵ月間に、当院および関連施設においてERCPを施行し、同意を得て内視鏡的に純粋膵液を採取した42例を対象とした。その内訳は、日本消化器病学会慢性膵炎検討委員会の臨床診断基準¹⁾(以下、現行の診断基準)に基づいて診断した慢性膵炎I群(以下、I群)17例、慢性膵炎II群(以下、II群)13例、慢性膵炎臨床的疑診群(以下、疑診群)7例と正常群5例である。

性別は男性25例、女性17例、平均年齢はI群67.5歳、II群62.9歳、疑診群57.1歳、正常群58.0歳であった。

純粋膵液採取時の前処置は、通常の上部消化管内視鏡と同様に行い、前投薬としては diazepam 10mg を静注した。採取方法は Harada らの方法²⁾と日本消化器病学会膵液測定小委員会の方法³⁾を考慮して、経乳頭的に膵管内へ選択的挿管を行った後、体重に関係なくセクレチン100単位を静注し、用手陰圧にて5分間隔で氷冷下に20分間分画採取した。

測定項目および測定方法は、①膵液量は5分間の採取量を、②最高重炭酸塩濃度は ion chromatography⁴⁾(Dionex model 2010 i)を用い、③アミラーゼ分泌量は阻害抗体法⁵⁾(PNP, BMY 社製)を用い、④リパーゼ分泌濃度は比濁法⁴⁾(オートパック・リパーゼ)を用い、⑤トリプシン分泌濃度は RIA 二抗体法⁶⁾(RIA gnost trypsin kit, Hoechst 社製)を用いて、それぞれ測定した。

慢性膵炎における膵外分泌機能の障害度を評価するため、現行の診断基準¹⁾に基づいて3群に分類し、正常群より基準値を設定して各群別に検討

¹⁾東邦大学医学部第3内科、²⁾同大橋病院消化器診断部、³⁾東京労災病院消化器内科

Fig. 1 Volume of pure pancreatic juice during 5 minutes in each groups.

Fig. 2 Maximal bicarbonate concentrations in the pure pancreatic juice in each groups.

した。統計はKruskal-Wallisの順位 χ^2 検定とWilcoxon rank-sum検定を使用し、両検定において $p < 0.05$ を示したものを統計学的有意とした。

結果

1) 各群における膵液量(ml/5min) : I群は 8.4 ± 2.6 (mean ± SD), II群は 9.9 ± 2.9 , 疑診群は 11.7 ± 2.5 , 正常群は 9.2 ± 1.4 で, I群は疑診群と比較して有意に低値であった。正常群の膵液量より基準値を7.5~12に設定すると, 各群における異常低値率はI群41.3%, II群23.1%, 疑診群0%であった(Fig. 1)。

2) 各群における膵液中の最高重炭酸塩濃度(mEq/l) : I群は 104.5 ± 50.0 (mean ± 2 SD),

II群は 129.5 ± 49.7 , 疑診群は 126.4 ± 43.8 , 正常群は 110.4 ± 23.4 で,

I群はII群および疑診群と比較して有意に低値であった。正常群の最高重炭酸塩濃度より基準値を95~135に設定すると, 異常低値率はI群35.3%, II群7.7%, 疑診群14.3%であった(Fig. 2)。

3) 各群における膵液中のアミラーゼ分泌量(U/20min) : I群は $115,104 \pm 102,664$ (mean ± SD), II群は $147,265 \pm 117,438$, 疑診群は $137,743 \pm 58,340$, 正常群は $143,980 \pm 13,369$ で, 各群間に統計学的有意差を認めなかった。正常群のアミラーゼ分泌量より基準値を120,000~180,000に設定すると, 各群における異常低値率はI群64.7%, II群61.5%, 疑診群42.9%であった(Fig. 3)。

4) 各群における膵液中のリパーゼ分泌濃度(U/l) : I群は $262,543 \pm 123,069$ (mean ± SD), II群は $239,785 \pm 117,754$, 疑診群は $291,200 \pm 141,089$, 正常群は $391,000 \pm 20,125$ で, I群およびII群は正常群と比較して有意に低値であった。正常群のリパーゼ分泌濃度より基準値を350,000以上に

設定すると, 各群における異常低値率はI群64.3%, II群76.9%, 疑診群42.9%であった(Fig. 4)。

5) 各群における膵液中のトリプシン分泌濃度(ng/ml) : I群は $29,250 \pm 4,819$, II群は $29,892 \pm 5,797$, 疑診群は $31,500 \pm 0$, 正常群は $31,500 \pm 0$ で, 各群間に統計学的有意差を認めなかった。正常群のトリプシン分泌濃度より基準値を25,000以上に設定すると, 各群における異常低値率はI群21.4%, II群7.7%, 疑診群0%であった(Fig. 5)。

考察

慢性膵炎の疾患概念および診断基準を確立する

ことは、治療方針や予後の判定に必須であるが、それは診断技術や研究の進歩とともに変化し、Marseille 案⁷⁾、Cambridge 案⁸⁾、Marseille 改訂案⁹⁾が提案された。

本邦でも1971年に日本膵臓病研究会により診断基準試案が提示され¹⁰⁾、1983年に日本消化器病学会慢性膵炎検討委員会から ERCP, US, CT などの画像診断を導入した現行の診断基準¹⁾が提示された。これらは、①慢性膵炎が難治性であることを踏まえて、早期診断へより近づいた診断基準とする、②従来の基準の大綱は残す、③すでに集積された症例はそのまま生かせるようにする、の3点が重視されており¹⁾、診断まで至らない異常所見を有する患者群についても配慮され、広い視野に立って早期から慢性膵炎を診断しようとする意図がうかがえる¹¹⁾。

その後、厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班により、改変すべき点が検討され、1987年に臨床診断基準見直し案¹²⁾が提案され、詳細に解説されているが、現在もなお、その疾患概念および診断基準は統一されていない。

慢性膵炎では膵実質の破壊と線維化により、膵内・外分泌機能の低下がおこるが、①外分泌機能障害が先行すること、②内分泌機能障害は一次性糖尿病、肝疾患など慢性膵炎以外の病態でも出現するため、慢性膵炎の診断基準には外分泌機能障害が指標として用いられている¹¹⁾。

従来、膵外分泌機能検査としては、膵液を十二

Fig. 3 Amylase out put in the pure pancreatic juice in each groups.

Fig. 4 Lipase concentrations in pure pancreatic juice in each groups.

Fig. 5 Trypsin concentrations in pure pancreatic juice in each groups.

指腸液として経管的に直接採取して分析する有管法と、血液、尿、呼気、糞便中の成分を測定する無管法とがある。現行の診断基準および臨床診断

基準見直し案における膵外分泌機能検査は、十二指腸液を採取する有管法と血液、尿、便による無管法により評価されているが、膵機能検査による慢性膵炎の確診所見を得るには、いずれも十二指腸液検査を施行する必要がある^{1,12)}。

しかし、十二指腸液中に占める膵液の割合は不定であり、回収量も手技的な影響を回避できず、機能を十分に反映しているとはいいいにくい¹³⁾。十二指腸ファイバースコープの登場は、非観血的に胃液、胆汁、十二指腸液などが混入しない純粋膵液採取を可能にし、また分画採取によりセクレチン刺激に対する膵外分泌反応を詳細に測定することが可能になった^{2,13)}。当教室では1990年から患者の同意を得て内視鏡的純粋膵液採取法を採用し、膵外因性刺激による膵外分泌機能の障害度を評価しており、十二指腸液検査と比較して短時間ですむことから、患者に対する侵襲も少なく、正しく機能を反映するものと確信している。

消化管ホルモンであるコレシストキニン・パンクレオザイミン(以下P)、セルレイン(以下C)、セクレチン(以下S)の併用あるいは単独投与による膵直接刺激法では、膵以外の因子の影響が除外でき、予備能を含めた膵外分泌機能を正確に評価できるといわれている¹⁾。しかし、Pとしてのパンクレオザイミンの入手が不可能となり、CCK analogueであるCを使用するCR試験が考案された。ところが、投与量、投与法、採取時間などの設定に多くの課題があるうえに、Cの静注が認可されないことにより、S試験が標準化された³⁾。

標準化S試験(静注法)では、Pを投与しないことから、膵外分泌機能検査としての感度の低下が懸念されたが、PS試験とS試験との対比では両者に明らかな差を認めず、またPS試験と同様に慢性膵炎では最高重炭酸塩濃度、逸脱膵酵素、液量の順に低下し、各判定因子の異常も両試験の間で差はなく、PS試験と同等に評価しうる膵外分泌機能検査法といわれている¹⁴⁾。著者らは標準化S試験(静注法)を用いた内視鏡的純粋膵液採取法による慢性膵炎の膵外分泌機能を各群別に検討したが、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ、液量の3因子においては、ほぼ同様の結果であった。

膵逸脱酵素としてはアミラーゼを測定するのが一般的であるが、膵外分泌機能検査レベルでの膵

酵素分泌相関はparallel secretionを主張する考え¹⁵⁾とnonparallel secretionを主張する考え¹⁶⁾がある。著者らのアミラーゼ、リパーゼ、トリプシンの検討では、リパーゼ分泌が最も鋭敏に障害されており、各種膵酵素はnonparallel secretionを示していた。従って慢性膵炎で膵外分泌の障害度を評価するには、アミラーゼだけでなくリパーゼの測定も併せて行う必要があると思われた¹⁶⁾。

著者らは標準化S試験(静注法)を用いた十二指腸液検査による慢性膵炎の膵外分泌機能の検討は施行していないため、内視鏡的純粋膵液採取法との対比はしえない。しかし胃液、胆汁、十二指腸液などが混入しない純粋膵液採取が可能である今日において、慢性膵炎の膵外分泌機能を評価するには、内視鏡的に採取した純粋膵液を用いた生化学的分析が最も機能を反映しているため、より重視されるべきであり、十二指腸液検査にとって代わらなければならない検査法であると考えている。

おわりに

1990年1月から2年9カ月間に、同意を得て内視鏡的に純粋膵液を採取した42例を、日本消化器病学会慢性膵炎検討委員会の臨床診断基準¹⁾に基づいて3群に分類し、正常群より基準値を設定して各群別に膵外分泌機能の障害度を評価し、慢性膵炎の臨床診断基準の整合性を検討すると、

1) I群はII群と比較すると、最高重炭酸塩濃度が有意に低値であった。

2) I群は疑診群と比較すると、液量および最高重炭酸塩濃度が有意に低値であった。

3) I群、II群をそれぞれ正常群と比較すると、リパーゼ分泌濃度が有意に低値であった。

4) アミラーゼ分泌量およびトリプシン分泌濃度の各群における異常低値率は、I群、II群、疑診群の順に高かったが、統計学的有意差を認めなかった。この結果、慢性膵炎の膵外分泌機能を評価するには、内視鏡的に採取した純粋膵液を用いた生化学的分析が、より重視されるべきであると考えられた。

・本論文の一部は、第44回日本消化器内視鏡学会総会において発表した。

・稿を終えるにあたり、純粋膵液の分析にご協力いただいた三菱油化ビーシーエルに深謝いたします。

文 献

- 1) 日本消化器病学会慢性膵炎検討委員会：慢性膵炎の臨床診断基準(1983). 医学図書出版, 1984
- 2) Harada H, Ono A, Yamamoto N, et al: Studies on human pure pancreatic juice collected by endoscopic retrograde catheterization of the papilla. *Gastroenterol Jpn*, 13: 383~389, 1978
- 3) 膵液測定検討小委員会：最終報告. 日消誌, 84: 1920~1924, 1987
- 4) 金井 泉：体液・電解質・酸塩基平衡検査, 膵・腸機能検査. 金井正光編, 臨床検査法提要, p562~565, p763~783, 金原出版, 1983
- 5) 福山はる, 白田 亨, 奥山洋子, 他：モノクロナール抗体を用いたP型アミラーゼ活性測定法の検討. 衛生検査, 38: 724~728, 1989
- 6) 吉田俊秀, 北川良裕, 大住高子, 他：RIA gnost® trypsin kitの基礎的検討とその臨床応用について. ホルモンと臨床, 28: 95~99, 1980
- 7) Sarles H: Pancreatitis. Symposium of Marseilles, April, p25~26, Karger, Basel, 1963
- 8) Sarner M, Cotton PB: Classification of pancreatitis. *Gut*, 25: 756~759, 1984
- 9) Singer MV, Gyr K, Sarles H: Revised classification of pancreatitis; Report of the second international symposium on the classification of pancreatitis in Marseille, France, March, 28~30, 1984. *Gastroenterology*, 89: 683~690, 1985
- 10) 日本膵臓病研究会：慢性膵炎の臨床診断基準(試案). 日消誌, 68: 11, 1971
- 11) 加嶋 敬, 加藤正人, 片岡慶正：診断基準と検査の進め方. 加嶋 敬編, 慢性膵炎の診断と治療, p1~12, 金原出版, 1992
- 12) 建部高明, 須田耕一, 小泉 勝, 他：慢性膵炎の臨床診断基準の見直しについて. 厚生省特定疾患, 難治性膵疾患調査研究班, 昭和62年度研究報告書, p15~22, 1988
- 13) 吉岡秀樹, 井上博和, 小林博之, 他：胆石保有者の十二指腸潰瘍発生に及ぼす膵液の影響. 消化器内視鏡の進歩, 41: 231~235, 1992
- 14) 鈴木敏行, 鈴木邦彦, 小林英治, 他：慢性膵炎における secretin 試験と pancreozymin secretin 試験の有用性についての比較検討. 日消誌, 83: 2209~2215, 1986
- 15) 衣笠勝彦, 加嶋 敬, 稲田安昭, 他：PS 試験における膵酵素分泌相関——とくに amylase 以外の酵素の測定の診断学的意義について. 日消誌, 78: 246~253, 1981
- 16) 原田英雄, 三島邦基, 田中淳太郎：十二指腸液, 膵液における酵素診断. 胆と膵, 2: 1171~1176, 1981

Studies on True Pancreatic Exocrine Secretions in Patients with Chronic Pancreatitis by Analysis of Endoscopically Collected Pure Pancreatic Juice

Hideki Yoshioka¹⁾ Hirokazu Inoue
Satoshi Ogawa Masahiro Sato
Iururu Maetani Yoshinori Igarashi²⁾

Takeshi Hasegawa Tamotsu Anzai
Hajime Hoshi Shigeki Ohashi
Yoshihiro Sakai Tomohiko Yoshida³⁾

Pure pancreatic juice (PPJ) was collected from 42 cases by the endoscopic retrograde cannulation through the papilla from January 1990 to September 1992. Samples were collected every 5 minutes for 20 minutes after rapid intravenous injection of secretin (100 units, Eisai).

They were divided into 4 groups according to the clinical classification of chronic pancreatitis (CP) based on the criteria detected by the Japanese Society of Gastroenterology. They were compared with studies on pancreatic exocrine secretions (volume, maximal bicarbonate concentrations, amylase output, lipase concentrations, trypsin concentrations) by means of biochemical analysis of endoscopically collected PPJ. The results are expressed as arithmetic means ($\pm$ SD). They were compared by Kruskal-Wallis test and Wilcoxon rank-sum test. A two-tailed P value less than 5% was consid-

ered to indicate statistical significance.

Patients with Group 1 (definite CP) showed significantly lower maximal bicarbonate concentrations than those with Group 2 (clinical CP). Patients with Group 1 showed significantly lower volume and maximal bicarbonate concentrations than those with Group 3 (probable CP). Patients with Group 1 and Group 2 showed significantly lower lipase concentrations than those with Group 4 (free of CP).

In conclusion, it should be said that means of biochemical analysis of endoscopically collected PPJ was more reliable to evaluate pancreatic exocrine secretions with CP.

¹⁾3rd Dept of Internal Medicine, Toho University, School of Medicine. ²⁾Div of Digestive Endoscopy, Toho University, Ohashi Hospital. ³⁾Div of Gastroenterology, Dept of Internal Medicine, Tokyo Rosai Hospital.